

7. Umsetzung von Natrium-dibenzoyl-methan mit Diäthyl-chlor-phosphat

Eine aus 1,3 g Natrium (0,056 Grammatom) und 12,6 g Dibenzoylmethan (0,056 Mol) in 200 ml absolutem Äther bereitete Suspension von Natrium-dibenzoyl-methan wurde unter Rühren langsam mit einer Mischung von 9,7 g Chlor-diäthyl-phosphat (0,056 Mol) und 50 ml absolutem Äther versetzt und das Gemisch unter fortgesetztem Rühren 13 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde das ausgeschiedene Natriumchlorid abzentrifugiert, das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Es blieb eine dunkelrote viskose Flüssigkeit übrig, aus der sich beim Stehenlassen an der Luft Dibenzoylmethan ausschied, das abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum destilliert wobei zwischen 110° und 140° unter einem Druck von 0,01 Torr ein gelbes Öl überging, das teilweise kristallisierte und aus einem Gemisch von Dibenzoylmethan und Äthoxybenzal-acetophenon bestand. Zur Trennung wurde das Gemisch in Äther gelöst und mit eiskalter 10%iger Natronlauge geschüttelt. Die wäßrige alkalische Phase wurde abgetrennt, die ätherische Schicht mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abdampfen des Äthers bei 0,005 Torr destilliert. Zwischen 135—145° ging reines Äthoxybenzal-acetophenon über, das nach 24 Stunden völlig durchkristallisierte. Es war in kalter Natronlauge unlöslich, ergab beim Kochen mit Laugen Benzaldehyd und ließ sich mit 2 Tropfen Salzsäure in Äthanol zu Dibenzoylmethan verseifen, das sich dann auf Zusatz von Wasser ausschied und in Natronlauge löslich war.

Anschrift; Doz. Dr. N. Kreutzkamp, Inst. für Pharmaz. Chemie u. Lebensmittelchemie, Marburg/L., Marbacher Weg 6.

1925. W. Awe, J. Thum und H. Wichmann

Coralysin, Konstitution und Hofmann-Abbau.

Corydalin, Synthese aus Palmatin mit neuerer Methodik)**)*

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 29. April 1960)

Die Ultrarot-Spektren der beiden Berbinderivate Coralysin (I) und Corydalin (II) unterscheiden sich, obwohl sie Isomere der Summenformel $C_{22}H_{27}NO_4$ sind, durch eine geringere Zahl der Banden im Bereich von 6 bis 8μ im Falle des Coralysins (I), das man betreffs des Ringsystems einschließlich der Methoxygruppen als „symmetrisch“ ansehen kann (s. Formeln I und II und Abb. 1 und 2).

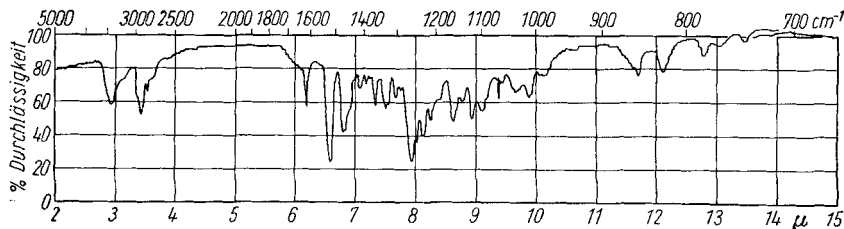


Abb. 1. Coralysin UR-Spektrum 1,5 mg in KBr

*) Herrn Prof. Dr. Dr. K. W. Merz zum 60. Geburtstag gewidmet.

**) XIII. Mittlg. über Derivate des Berbins. (Auszüge aus den Dissertationen von J. Thum, Braunschweig 1959 und H. Wichmann, Braunschweig 1958); XII. Mittlg. Chem. Ber. 90, 1997 (1957); XI. Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 238, 516 (1955).

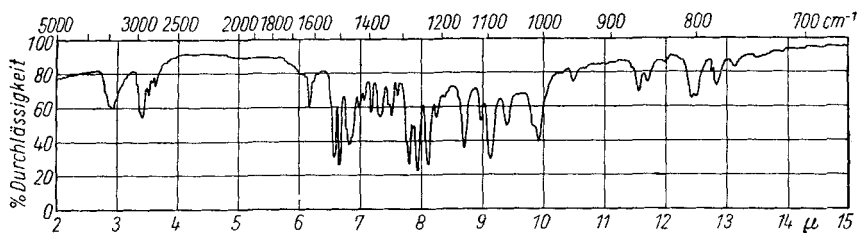


Abb. 2. r-Corydalin UR-Spektrum 1,5 mg in KBr

Analog verhalten sich Berbinderivate, denen die seitenständigen CH_3 -Gruppen fehlen, so im Falle I das 9-Norcoralydin, im Falle II das 16,17-Dihydro-desoxy-palmatin (V, hydriert im Ring C).

Betreffs dieser Unterschiede sei auf die verschiedenartige Substitution in den Ringen C und D hingewiesen. In den Coralydinen liegen 2,3,12,13-Tetramethoxyberbine vor, im Falle des Corydalins und analoger Alkaloide (hydriertes Berberin und Palmatin) 2,3,11,12-Tetramethoxyberbine.

Wie weitgehend das vermehrte Auftreten von Banden im Falle II möglicherweise auf die 4fach vicinale Substitution im Ring D an den C-Atomen 15,10,11,12 zurückzuführen ist bzw. die Unterbrechung der vierfachen Substitution im Falle des Coralydins (I) am C-Atom 11 sich auswirkt, kann nur nach Vorliegen größerer Meßreihen entschieden werden. Im Falle des Coralydins (I) befinden sich die beiden Methoxygruppen des Ringes D an den C-Atomen 12 und 13.

Auch der Vergleich der beiden Stoffklassen I und II im Ultraviolett-Bereich zeigt Unterschiede¹⁾.

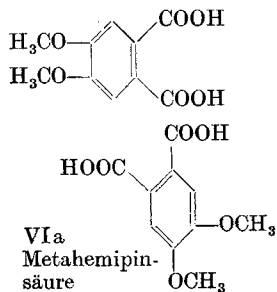
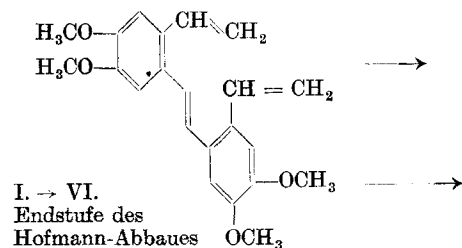
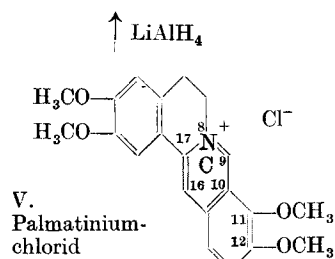
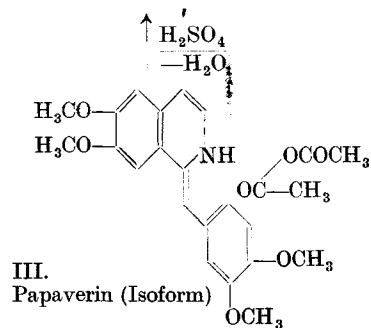
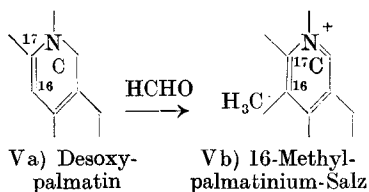
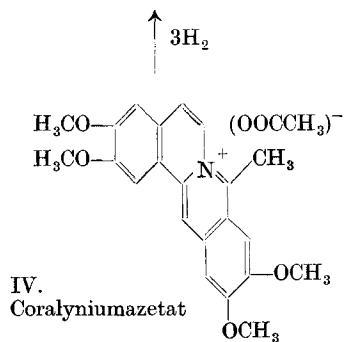
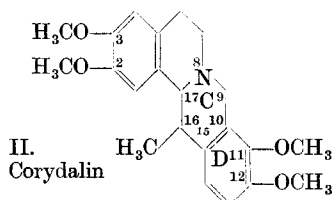
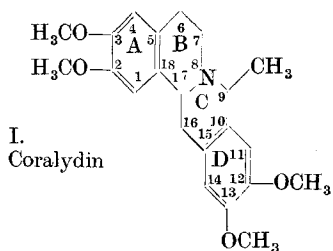
Corydalin	ϵ_{max} 5500	bei 284 $\text{m}\mu$
Coralydin	ϵ_{max} 8000 (!)	bei 289 $\text{m}\mu$
Tetradehydro-Corydalin	ϵ_{max} 33000	bei 270 $\text{m}\mu$
Tetradehydro-Coralydin	ϵ_{max} 50000 (!)	bei 289 $\text{m}\mu$

Hier absorbieren das Coralydin und sein Tetradehydroberbiniumsalz zwar bei ähnlichen — gegenüber den Berbinen der Gruppe I um 5 im Falle der tertiären Basen bzw. 19 $\text{m}\mu$ (!) im Falle der quartären Salze nach rechts verlagerten — Wellenlängen, aber die Extinktionen sind weit größer.

Auch in chemischer Hinsicht lassen beide Typen z. T. verschiedenes Verhalten erkennen. So läßt sich Corydalin, wie schon J. Gadamer²⁾ gezeigt hat, leicht in eine Sulfonsäure überführen, Coralydin dagegen nicht¹⁾. —

¹⁾ W. Awe, Angew. Chem. 59, 32 (1947); s. a. 7b.

²⁾ W. Klee, Arch. Pharmaz. 254, 295 (1916); H. Legerlotz, ebenda 256, 123 (1918); s. hierzu W. Awe und O. Nehrlich (VIII. Mittlg. dieser Reihe Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 285/57, 34 (1952) und W. Awe und H. Halpaap, Anm. 7b) d. Arb.



Ursprünglich waren als natürlich vorkommend nur die Stoffe der Gruppe II bekannt. Die Coralydine ergaben sich synthetisch als Reaktionsprodukte bei Umsetzungen des Papaverins³⁾ (III $\rightarrow$ IV $\rightarrow$ I) bzw. des Tetrahydropapaverins⁴⁾ (III, im Ring B hydriert).

Seit der Isolierung des Coreximins (2,13-Dihydroxy-3,12-dimethoxy-berbin) aus *Dicentra eximia* durch *F. Manske*⁵⁾ ist die Stoffklasse I auch in der Natur aufgefunden worden. Die synthetische Zugänglichkeit aus Papaverin ist andererseits analytisch ausgewertet worden. So hat der eine von uns gezeigt, daß selbst sehr geringe Mengen Papaverin schnellstens mit Hilfe von Essigsäureanhydrid durch die Überführung in das schön fluoreszierende Coralyn identifiziert werden können⁶⁾.

Auf diese Weise gewannen wir präparativ das Coralyn (IV) für diese Arbeit aus Papaverin und Essigsäureanhydrid/Schwefelsäure (III $\rightarrow$ IV) und reduzierten es zum Coralydin (IV $\rightarrow$ I). Diese Reduktion ist durch die Schwierigkeit charakterisiert, 3 auf 2 Heteroringe verteilte Doppelbindungen zu erfassen. Wir konnten die bisherige Arbeitsweise von *W. Schneider*³⁾, modifiziert von *W. Awe* und Mitarbeitern⁷⁾, so umgestalten, daß das Coralydin in verhältnismäßig kurzer Zeit mit relativ guter Ausbeute gewonnen werden konnte. Bei der Erprobung und Nacharbeitung der einzelnen Verfahren zeigte sich, daß beim Arbeiten mit Zinkstaub und Ameisensäure fast ausschließlich α -Coralyn vom Schmp. 146—148° erhalten wurde.

Beim Reduzieren mit Lithium- bzw. Natriumborhydrid resultierte selektiv β -Coralyn vom Schmp. 95—98°. Die zuerst von *W. Awe*, *H. Wichmann* und *R. Buerhop*⁸⁾ mit Natriumborhydrid gesammelten Ergebnisse ergaben für Coralydin nur Ausbeuten von 8—15%. Mit der von uns abgewandelten Methodik (häufiger Einsatz kleiner Mengen bei Überschuß von Alkaliborhydrid) erhielten wir Ausbeuten von etwa 50%. — Das β -Coralyn wandelte sich allmählich in die höher schmelzende α -Form um. Diese Beobachtung stimmt mit derjenigen von *G. Hahn* und *W. Kley*⁹⁾ überein, die am Norcoralydin die gleiche Erscheinung wahrnahmen. Dort ließ sich sogar die tiefer schmelzende labile Form schon durch Reiben in einer Reibschale in das höher schmelzende Isomere überführen.

Wir verwendeten in der vorliegenden Arbeit α -Coralyn und unterwarfen es dem Abbau nach *Hofmann* (I $\rightarrow$ VI). Dabei lag unseren Arbeiten der Gedanke zugrunde, daß die Konstitutionsformel des Coralydins noch nicht völlig befriedigend bewiesen ist. Man muß beachten, daß bei den von *C. Schöpf*¹¹⁾ unter physiologischen Bedingungen durchgeführten Synthesen aus Tetrahydropapaverin und Formaldehyd nicht nur Berbine vom Typ I, sondern auch vom Typ II entstehen können. Entscheidend ist daher der Nachweis, daß im Falle der Coralyn- bzw. Coralydin-Synthese wirklich und ausschließlich der Typ I entsteht. Wohl hatten *W. Schneider* und Mitarbeiter¹⁰⁾ s. Z. das Coralyn durchgreifend mit Kaliumpermanganat oxy-

³⁾ *W. Schneider* u. Mitarb. Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1459 (1920).

⁴⁾ *A. Pictet*, ebenda 46, 2688 (1913).

⁵⁾ *F. Manske*, J. Amer. chem. Soc. 72, 4796 (1950).

⁶⁾ *W. Awe*, Pharmaz. Zhalle Deutschland 77, 157 (1936).

^{7a)} *W. Awe* und *O. Nehrlich*, s. Diss. *O. Nehrlich*, Göttingen 1939.

^{7b)} *W. Awe* und *H. Halpaap*, s. Dipl.-Arb. u. Diss. Braunschweig 1947/1950.

⁸⁾ Chem. Ber. 90, 2000, 2002 (1957).

⁹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges., 70, 685 (1937).

¹⁰⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1459 (1920); 54, 2021 (1921).

¹¹⁾ Angew. Chem. 50, 797 (1937), s. a. *G. Späth* und *E. Kruta*, Mh. Chem. 50, 39 (1928).

diert und nur Meta-Hemipinsäure (4,5-Dimethoxy-phthalsäure, VIa) als Abbauprodukt erhalten, während bei den in der Natur häufiger vorkommenden Alkaloiden der Struktur II die Ortho-Hemipinsäure (3,4-Dimethoxy-phthalsäure) neben der Meta-Hemipinsäure auftritt. Aber die Versuche von *Schneider* waren nicht quantitativ in der Hinsicht durchgeführt worden, daß auf eine über 50% der Theorie betragende Ausbeute an Meta-Hemipinsäure Wert gelegt wurde. Wie die Formelbilder (VI $\rightarrow$ VIa) veranschaulichen, ist dies jedoch entscheidend. Die Entstehung von 2 Molen Meta-Hemipinsäure aus 1 Mol Coralysin bzw. Coralyn ist erforderlich, falls die Formel VI und damit die Formel I zutreffen.

Die eingangs erwähnten physikalischen Eigenschaften, die Unterschiede im chemischen Verhalten (Sulfonsäuren¹⁾), die Auffindung von Verbindungen der Gruppe I in der Natur, die analytisch gegebenen Möglichkeiten ließen uns diese Stoffklasse einer erneuten Untersuchung wert erscheinen, um die Konstitution der Coralidine endgültig zu sichern.

Früher beschriebene oxydative Abbauprobe und ihre Wiederholung zeigten, daß die durchgreifende Oxydation — vom Coralysin selbst aus — zu unbefriedigenden Ergebnissen führte, da stets stickstoffhaltige neben stickstofffreien Anteilen entstanden. Dies ist zwar ein sonst beim Abbau derartiger basischer Stoffe wegen der günstigen Trennungsmöglichkeiten basischer und saurer Anteile erwünschtes und charakteristisches Ergebnis, aber hier deshalb nicht verwertbar, weil die Weiteroxydation der angefallenen stickstoffhaltigen Abbauprodukte (Isochinolin-Derivate) auch wieder Meta-Hemipinsäure liefern muß, und daher das quantitative Ergebnis undurchsichtig wird.

So erwies es sich nach entsprechenden von *H. Halpaap*^{7b)} durchgeführten Vorarbeiten als günstig, zunächst den Stickstoff aus der Molekel des Coralydins zu eliminieren und dann das stickstofffreie Endprodukt des Hofmann-Abbaues zu ozonieren und einer weiteren Oxydation mit Kaliumpermanganat zu unterwerfen (VI $\rightarrow$ VIa). Dabei resultierten aus dem Divinylstilben der Formel VI etwa 70% Meta-Hemipinsäure (VIa), die als Äthylimid identifiziert wurde. Der durch Ozon abgespaltene Formaldehyd konnte in einer Ausbeute von etwa 80% der Theorie erfaßt werden.

Das dreifach ungesättigte Abbauprodukt nahm erwartungsgemäß in Bestätigung der Formel VI bei der katalytischen Hydrierung 3 Mole Wasserstoff auf. In charakteristischer Weise¹²⁾ wurden die Vinylgruppen sehr schnell abgesättigt, während die Stilbendoppelbindung nur langsam hydriert wurde (Abb. 3).

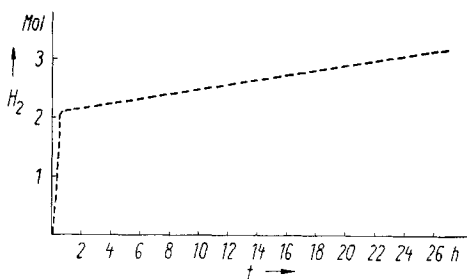


Abb. 3. Verlauf der Hydrierung von 2,2'-Divinyl-4,5,4',5'-tetramethoxy-stilben zum 2,2'-Diäthyl-4,5,4',5'-tetramethoxy-diphenyl-äthan

¹²⁾ W. Awe und H. Ketels, Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287/59, 574 (1954); W. Awe und W. Winkler, ebenda 291/63, 645 (1958).

Durch den oxydativen Abbau, der rückschließend auf Coralydin einwandfrei die Bildung von 2 Molen Meta-Hemipinsäure ergab, ist die Konstitutionsformel des Coralydins und daher auch des Coralyns endgültig bestätigt.

Der Abbau des Coralydins nach Hofmann und der parallel durchgeführte Abbau nach Emde mit günstigeren Ausbeuten (keine Polymerisationen) ergaben interessante Einzelheiten. Sie sind in der Dissertation von J. Thum**) beschrieben. Dort ist auch der verschiedene Möglichkeiten einschließende Verlauf des Abbaues ausführlich diskutiert. Wie bei den Corydalis-Alkaloiden verläuft der Hofmann-Abbau in der ersten Stufe in zwei Richtungen. Neben einer geringen Menge einer vermutlichen Zehnring-Desbase entstand in der Hauptsache eine Vinyl-Desbase. Die Stilben-Doppelbindung war im UV-Spektrum eindeutig nach der zweiten Stufe des Abbaues festzustellen, woraus man schließen kann, daß in dieser Abbaustufe die C₁₇-N-Bindung gesprengt wird. Für die Klärung der als Kernpunkt dieser Arbeit zu beantwortenden Frage sind die Einzelheiten des Hofmann- bzw. Emde-Abbaues nicht entscheidend. Daher sehen wir von einer ausführlicheren Beschreibung ab.

Das aus der Endstufe des Hofmann-Abbaues, dem 2,2'-Divinyl-4,5,4',5'-tetramethoxystilben erhaltene Hydrierungsprodukt 2,2'-Diäthyl-4,5,4',5'-tetramethoxy-diphenyl-äthan war mit der Endstufe des Emde-Abbaues identisch.

Das für vergleichende Versuche notwendige Corydalin stellten wir durch eine neue Synthese dieses Alkaloids dar, die wir ausgehend vom Palmatin V durchführten. — Das aus der Colombowurzel isolierte Palmatiniumjodid¹³⁾ wurde in Anlehnung an die von Schmid und Karrer¹⁴⁾ für Berberin gegebene Vorschrift, aber in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel, mit Lithiumalanat zum 9-Desoxy-palmatin (Va) reduziert. In dieses konnten wir mit Formaldehyd eine Methylgruppe am C₁₆ einführen (analog den von H. W. Bersch¹⁵⁾ zur Synthese von 16-Methyl-berberin am 9-Desoxy-berberin durchgeführten Arbeiten) und erhielten 8,9,16,17-Tetrahydro-corydaliniumjodid (Vb). Diese quartäre Verbindung ließ sich mit Natriumboranat schnell und leicht zum tertiären r-Corydalin (II) reduzieren. Da alle drei Stufen der Synthese mit Ausbeuten von etwa 80% verliefen, ist hiermit eine günstige Möglichkeit zur synthetischen Bereitung von Corydalin gegeben. Unsere Arbeiten wurden begünstigt durch die Ausnutzung neuerer mit Alanaten bzw. Boranaten arbeitenden Reduktionsverfahren, und wir konnten dadurch Schwierigkeiten vermeiden, wie sie betreffs der Ausbeuten bei den früheren beiden Synthesen des Corydalins von F. v. Bruchhausen¹⁶⁾ und von E. Späth und E. Kruta¹⁷⁾, sowie auch noch bei den Versuchen von O. Nehrlich¹⁸⁾ bestanden.

W. Wiegrebe***) fand gelegentlich der Nacharbeitung der Corydalin-Synthese bei der Isolierung der Alkaloide der Colombowurzel ein isomeres Palmatiniumjodid vom Schmp.

**) Im Zuge einer laufenden Arbeit auf dem Gebiet der Isochinolinalkaloide.

¹³⁾ K. Feist u. Mitarb., Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 245, 556 (1907); 256, 1 (1918); 263, 294 (1925); 269, 670 (1931).

¹⁴⁾ Helv. chim. Acta 32, 960 (1949) (Darstellg. v. 9-Desoxyberberin).

¹⁵⁾ Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 283, 192 (1950).

¹⁶⁾ Ebenda, 261, 28 (1923).

¹⁷⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 1024 (1929).

¹⁸⁾ H. Awe und O. Nehrlich, s. Diss. O. Nehrlich, Göttingen 1939, 63/4.

224°. Diese Substanz wurde ebenso wie Palmatiniumjodid als Ausgangssubstanz für die Synthese des Corydalins verwendet. (S. Versuchsteil)

Die IR-Spektren wurden mit dem Infrarot-Spektrophotometer Fabrikat Leitz im Institut für Biochemie des Bodens der Landwirtschaftlichen Forschungsanstalt Braunschweig-Völkenrode gemessen. Herrn Prof. Dr. Flaig und seinen Mitarbeitern danken wir für ihre freundliche Unterstützung, besonders Herrn Dr. Beutelsbacher.

Die Messung der UV-Spektren erfolgte am Spektrophotometer PMQII der Firma Zeiß.

Beschreibung der Versuche

Coralyn-sulfoazetat: Aus 4 ml konz. Schwefelsäure und 20 ml Essigsäureanhydrid wurde durch Erhitzen auf dem Wasserbad (bis zum Auftreten einer weinroten Färbung) Sulfoessigsäure gewonnen. Nach dem Eintragen von 5 g Papaverinbase oder entsprechenden Mengen von Papaverinsalzen erhitze man auf dem Wasserbad unter Umrühren so lange, bis sich am Glasrand gelbe Kristalle abzuscheiden begannen. Nach dem Erkalten wurde der steife Kristallbrei mit Methanol verrührt, um die überschüssige Säure zu verestern. Ausbeute fast quantitativ. Aus Wasser-Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 276—278°, die auch in stark verdünnter Lösung intensiv gelb-grün fluoreszierten.

Das Coralyn-sulfoazetat ließ sich in gleich guter Ausbeute auch ohne vorherige Darstellung von Sulfoessigsäure durch direktes Erhitzen der oben angegebenen Mengen von Papaverin, Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid herstellen.

α -Coralysin: Die Lösung von 5 g Coralyn-sulfoazetat in 1600 ml Wasser und 160 ml Ameisensäure wurde im Luftbad und unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und nach Zusatz von 50 g technischem Zinkstaub (*Merck*) gekocht, wobei sich die anfangs stark gelb gefärbte Lösung grünlich färbte und nach mehrfacher weiterer Zugabe von ca. 10 g Zinkstaub farblos wurde.

Die Hydrierung ist erst dann als beendet anzusehen, wenn bei einer Probe der Lösung nach dem Abkühlen und Versetzen mit Ammoniak eine rein weiße Fällung auftritt. In der Regel war dies nach 12 bis 15 Stunden der Fall (pH-Optimum gegen Ende der Hydrierung $\sim$ pH 3).

Vom Zink wurde noch heiß abfiltriert und dieses noch zweimal mit verdünnter Essigsäure ausgekocht, in die vereinigten Filtrate (unter Eiskühlung) Ammoniak im Überschuß gegeben und der nach dem Auflösen des Zinkhydroxyds verbleibende, abgesaugte und in Methylenchlorid aufgenommene Niederschlag zur Reinigung an Aluminiumoxyd nach *Brockmann* adsorbiert, das Eluat eingengt und mit Methanol versetzt.

Weiß, rhombische Kristalle: Ausbeute 3,2 g (88% d. Th.), Schmp. 146—148°.

Im Laufe zahlreicher Hydrierungen dieser Art konnten nur äußerst selten Kristalle des β -Coralydins (Schmp. zwischen 93 und 95°) beobachtet werden.

Darstellung von β -Coralysin mit Natrium-Borhydrid: 1 g Coralyn-sulfoazetat wurde in einem Gemisch von 25 ml Wasser und 25 ml Methanol gelöst und diese Lösung sehr langsam in kleinen Anteilen von 2—3 ml aus einer Bürette zu einer frisch bereiteten Lösung von 1 g Natrium-Borhydrid in 20 ml Wasser hinzugegeben. Für die Ausbeute ist es von Belang, daß ein neuer Zusatz von Coralyn-Lösung jeweils erst dann erfolgte, wenn das Reaktionsgemisch vollkommen farblos war. Reaktionsdauer insgesamt ca. 40 bis 50 Minuten. Das Lösungsmittel wurde nun im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit wenig verdünnter Essigsäure aufgenommen, das Coralysin in der Kälte mit Ammoniak ausgefällt, abgesaugt und mit Methylenchlorid aufgenommen, diese Lösung nach dem Trocknen mit Natriumsulfat über Aluminiumoxyd filtriert. Aus dem eingengten Filtrat schieden sich nach Zusatz von Methanol weiße Kristalle vom Schmp. 95—96° ab. Dieser Schmelzpunkt entsprach dem des β -Coralydins. Ausbeute 0,36 g (50% der Theorie).

In wäßriger bzw. wäßrig-alkoholischer Lösung verläuft die Reduktion u. U. nur bis zur schwerlöslichen und sich vorzeitig ausscheidenden (gelben) Dihydrostufe. Um dies zu vermeiden, arbeitet man bei der Reduktion von Coralyn-sulfoacetat mit Natrium-borant zum β -Coralysin nach *Wiegrebé****) besser in Äthanol:

0,6 g Natriumborant werden in 100 ml 96%igem Äthanol angeschwemmt und mit jeweils 1 ml warm gesättigter wäßriger Coralyn-sulfoacetat-Lösung versetzt. Für 0,5 g Coralynsulfo-acetat (ca. 20 ml Lösung) benötigt man etwa 50 Minuten bis zur Entfärbung. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung auf 20 ml eingeeengt. Man schüttelt die bereits alkalische Lösung mit Chloroform aus, trocknet den Chloroformauszug mit geglühtem Natriumsulfat und engt ihn auf 3–5 ml ein. Man versetzt mit 10 ml Methanol und kühlt auf 0° ab. Beim Kratzen erhält man Kristalle, die bei 95° schmelzen (Schmp. des β -Coralydins).

*R. Buerhop*¹⁹⁾ erhielt durch Hydrierung mit Lithiumborhydrid gleichfalls β -Coralysin. Schon nach wenigen Tagen begannen einzelne Kristalle in die höher schmelzende und beständigere α -Form vom Schmp. 147° überzugehen. Dieser Vorgang war nach ca. 6 Wochen quantitativ beendet.

Umsetzung von 16,17,8,9-Tetradehydro-norcoralysin zu Nor-Coralysin mit Natriumborant: 0,3 g Tetradehydro-norcoralysin²⁰⁾ wurden, in 100 ml Methanol gelöst, in gleicher Weise mit 0,3 g Natriumborant reduziert. Erhalten wurden 0,2 g farblose Kristalle, Schmp. 158°, die mit β -Norcoralysin²¹⁾ im Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch waren.

Hofmann-Abbau des α -Coralydins

N-Methyl-coralydinium-jodid: 3 g α -Coralysin wurden in 40 ml Aceton und 1,7 g Methyljodid gelöst. Nach halbstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad Abscheidung von Kristallen, die aus dem Filtrat nach dem Einengen vermehrt resultierten. Aus Methanol: 3,2 g weiße, schuppige Kristalle, Schmp. 236°.

Des-N-Methyl-Coralysin: Die heiß bereitete Lösung von 2 g N-Methyl-coralydinium-jodid in 150 ml Wasser wurde mit einem 50%igen Überschuß einer frisch bereiteten Anschwemmung von Silberoxyd versetzt, unter Umrühren zwei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, das Silberjodid bzw. Silberoxyd abfiltriert und nochmals eine halbe Stunde auf dem Wasserbad mit einem Gemisch aus 80 ml Wasser und 20 ml Methanol erhitzt. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum auf 30 bis 40 ml eingeeengt und nach Zusatz von 40 ml 50%ig. Kalilauge 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei schied sich an der Oberfläche eine ölige, gelbe, beim Erkalten wachsartig erstarrende Masse ab, die, da in Äther schwer löslich, mit Methylenchlorid aufgenommen wurde. Die Vorreinigung der Desbase erfolgte durch Ausschütteln mit 3%iger Salzsäure, erneute Fällung der Base mit 10%igem Ammoniak und Wiederaufnahme in Methylenchlorid, nach dessen Abdestillieren ein zähes, gelbbraunes Öl verblieb. Aus Methanol-Äther (1 : 1) fraktionierte Kristallisation: 2 tertiäre Basen, die bei 103° und bei 135° (schuppenförmige, weiße Kristalle bis zu 10% je nach Erhitzungsdauer) schmolzen. Wurde beim Abbau 2½ Stunden lang erhitzt, resultierte reines Des-N-Methyl-coralysin vom Schmp. 103° (kleine weiße Nadeln). Ausbeute: 0,8 g (ca. 54% d. Th.). Hydrochlorid (Schmp. 206°).

$C_{23}H_{29}O_4N \cdot HCl$ (419,93)	Ber.: C 65,77	H 7,20
	Gef.: C 65,35	H 7,20

¹⁹⁾ *R. Buerhop*, Diss. Braunschweig 1958.

²⁰⁾ *O. Hertel*, Diss. Braunschweig 1953.

²¹⁾ *A. Pictet*, Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 2688 (1913).

Jodmethylat: Aus Kristallen vom Schmp. 103° und der öligen Desbase (in Methanol und 50%igem Überschuß Methyljodid auf dem Wasserbad zwei Stunden lang am Rückfluß erhitzt) nach Einengen: kleine, weiße Kristallnadeln aus Methanol, Schmp. 258°. Aus dem höher schmelzenden Des-N-Methyl-coralydin (Schmp. 135°) Jodmethylat (Schmp. 195°).

$C_{24}H_{32}O_4NJ$ (525,41)

Ber.: C 54,85

H 6,13

Gef.: C 54,70

H 6,16

Des-N-Dimethyl-coralydin: 1 g Jodmethylat des Des-N-Methyl-coralydins wurde, in 50%igem Methanol gelöst, auf dem Wasserbad mit einer Anschwemmung frisch gefällten Silberoxyds unter häufigem Umrühren eine Stunde lang erwärmt. Beim Erhitzen der — nach dem Auskochen der Silberückstände mit 50%igem Methanol — vereinigten und im Vakuum auf etwa 20 ml eingeeengten Filtrate mit 20 ml 50%iger Kalilauge ($\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluß auf dem Wasserbad) schied sich auf der Oberfläche des Reaktionsgemisches eine hornartige, braune Masse ab. Nach dem Behandeln mit Salzsäure und Ammoniak (wie oben Stufe 1), Adsorption der Desbase aus Methylenchlorid an Aluminiumoxyd nach *Brockmann* und Abdampfen des Eluts verblieb ein gelbes, zähes Öl, das selbst nicht kristallisierte, jedoch konnte nach Anspritzen mit Salzsäure ein aus Methanol in Blättchen kristallisierendes weißes Hydrochlorid vom Schmp. 185° erhalten werden.

Jodmethylat: Die ölige Des-N-Dimethyl-coralydin-Base, in etwas wasserfreiem Aceton gelöst und mit einem Überschuß an Methyljodid (1,5 Mol) auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, schied weiße Kristallnadeln vom Schmp. 155—156° aus.

2,2'-Divinyl-4,5,4',5'-tetramethoxy-stilben: 1 g Jodmethylat des Des-N-Dimethyl-coralydins wurde in 60%igem Methanol gelöst, mit einem Überschuß von frisch gefälltem Silberoxyd in wäßriger Anschwemmung eine Stunde lang unter häufigem Umrühren auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abfiltrieren wurden die Silberückstände noch einmal in der gleichen Weise mit 60%igem Methanol behandelt und die vereinigten, im Vakuum eingeeengten Filtrate (30 ml) mit dem gleichen Volumen 50%iger Kalilauge auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Hierbei entstand zumeist unter Entwicklung eines stechenden Trimethylamingeruchs (die Dauer des Abbaues war sehr unterschiedlich) ein weißgraues, flockiges Produkt. Die Lösung wurde bis zur Beendigung der Trimethylamin-Entwicklung erhitzt und das stickstofffreie Produkt in Methylenchlorid aufgenommen, diese Lösung von verbliebenen basischen Anteilen durch Ausschütteln mit 3%iger Salzsäure befreit dann über Aluminiumoxyd filtriert, eingeeengt und mit Methanol versetzt.

Aus der methanolischen Lösung schieden sich weiße Kristallnadeln vom Schmp. 145° aus, die öfter einen gelblichen Anflug zeigten. Sie sublimierten unzersetzt bei 200°. Die Ausbeuten schwankten zwischen 40 und 50%. Bei der Kontrolle durch jedesmalige Stickstoff-Mikro-Bestimmungen konnte kein Stickstoff nachgewiesen werden.

$C_{22}H_{24}O_4$ (352,41)

Ber.: C 74,97

H 6,86

Gef.: C 74,54

H 6,83

2,2'-Diäthyl-4,5,4',5'-tetramethoxy-diphenyl-äthan

0,3 g 2,2'-Divinyl-4,5,4',5'-tetramethoxy-stilben wurden in 40 ml Essigester gelöst und zu einem Ansatz von 0,3 g Platinoxid nach *Adams* (mit Wasserstoff gesättigt) hinzugegeben. In 30 Minuten war die Wasserstoffmenge für die Vinylseitenketten aufgenommen, die weitere Hydrierung zog sich über 26 Stunden hin. Insgesamt wurden 8% Wasserstoff mehr verbraucht als berechnet.

Rohkristallat aus der vom Katalysator abfiltrierten und im Vakuum eingeeengten Lösung. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol Kristalle vom Schmp. 95—96°; Mischschmelzpunkt mit dem Endprodukt des Emde-Abbaues (in üblicher Weise mit Natriumamalgam erhalten) 95—96°.

$C_{22}H_{30}O_4$ (358,5)

Ber.: C 73,70

H 8,44

Gef.: C 73,70

H 8,50

Ozonisation des stickstofffreien Abbauproduktes nach Hofmann

1 g des aus dem Hofmann-Abbau gewonnenen stickstofffreien Endproduktes wurde, in 100 ml Essigester gelöst, der Einwirkung von Ozon unterworfen. (Kältemischung aus Aceton und Kohlendioxyd, ca. -40°). Die Ozonisation war wenige Minuten nach der berechneten Zeit beendet. Das Ozonid wurde durch Wasser zersetzt.

In der Reaktionslösung ließ sich mit Fuchsin-schwefliger Säure Formaldehyd nachweisen.

Die verbleibende Lösung roch stark aromatisch. Alle Bemühungen, den entstandenen Dialdehyd Kristallin zu isolieren, scheiterten jedoch.

Oxydation des bei der Ozonisation entstandenen Dialdehyds mit Kaliumpermanganat

Die restierende Lösung wurde daher mit Aceton aufgenommen, das zuvor über Kaliumpermanganat destilliert worden war, und in der Kälte die berechnete Menge einer einprozentigen Kaliumpermanganat-Lösung tropfenweise hinzugesetzt. Als die Oxydation sich verlangsamte, konnte durch Zusatz von 1% Natriumkarbonatlösung ein weiterer Verbrauch (bis etwa 6% unter der berechneten Menge) erzielt werden. Nach dreimaligem, je dreistündigem Auskochen des abgeschiedenen Braunsteins mit Aceton-Wasser (2:8) und eintägigem Extrahieren des Braunsteins mit Methylenchlorid—Methanol (4:6) im Soxhlet wurden die Lösungsmittel weitgehend abgedampft und in den vereinigten Filtraten etwa noch vorhandenes Kaliumpermanganat mit Wasserstoffperoxyd beseitigt; nach weiterem Einengen der alkalischen Lösung im Vakuum bis auf etwa 100 ml mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Methylenchlorid (mehrfach im Durchlauf extrahiert 10 bis 15 Stunden) ausgezogen. Die kristallinen Rückstände (etwa 0,92 g = ca. 72%), umkristallisiert aus Methanol—Wasser) bestanden aus kleinen gelblichen Rosetten, die bei schnellem Erhitzen bei 194° , dem Schmelzpunkt des Meta-Hemipinsäureanhydrids, schmolzen. Da dieser Schmelzpunkt jedoch von der Schnelligkeit des Erhitzens abhängig und durch die Anhydridbildung beeinflusst ist, wurden zur weiteren Identifizierung die Kristalle der Lösung in einem Becherglas in etwas Äthanol gelöst und mit einem Überschuß einer 33%igen Äthylamin-Lösung versetzt. Dann wurde bis zur Verflüchtigung des Lösungsmittels erwärmt und anschließend im Luftbad bei aufgesetztem Uhrglas längere Zeit auf ca. 200° erhitzt. Das entstandene Meta-Hemipinsäure-äthylimid sublimierte in feinen, seidigen Nadeln, die den in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt von 228° besaßen. Das Rohkristallisat der Metahemipinsäure (0,92 g) war bereits annähernd rein, wie die Titration zeigte: Verbrauch 79,5 ml 0,1 n NaOH (in Methanol) = 0,898 g Metahemipinsäure.

Versuch zum quantitativen Formaldehyd-Nachweis aus dem Ozonisationsprodukt

Die beim Ozonisieren erhaltene Wasser und Essigester enthaltende Lösung wurde mit Schwefelsäure angesäuert und in eine Vorlage destilliert, die mit einer Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin beschickt war. Nach Beendigung der Destillation ließ man den mit übergegangenen Essigester bei 50 bis 60° verdunsten, um die Möglichkeit auszuschalten, daß ein Teil des entstandenen Hydrazons wieder in Lösung ging. Der kristalline Niederschlag wurde nach eintägigem Stehen abfiltriert, mit Wasser und Methanol ausgewaschen und aus verdünntem Methanol umkristallisiert. Gelbbraune Nadeln vom Schmp. $160-161^{\circ}$, Mischschmp. mit Formaldehyd-dinitro-phenylhydrazon: Keine Depression.

Gewogen wurden: 0,995 g Kristallisat = 0,142 g HCHO (= 83,5% d. Th.).

Versuche zur Synthese von r-Corydalin

a) 9-Desoxy-palmin: 2,8 g Palmatiniumjodid (Schmp. $239-240^{\circ}$), bei 110° getrocknet und in 150 cm³ wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert, wurden mit 0,7 g Lithiumalanat 2 Std. auf dem Wasserbade unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und dem erkalteten Reaktionsgut 100 cm³ Äther hinzugefügt. Nach der üblichen Aufarbeitung

wurden kleine rhombische Kristallblättchen (Sintern bei 145°, Schmp. 166°) erhalten, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol zwischen 160—166°²²⁾ schmolzen. Ausbeute 1,6 g = 76,2% d. Th.

$C_{21}H_{23}O_4N$ (355,4)	Ber.: C 71,37	H 6,56
	Gef.: C 71,64	H 6,67

b) Darstellung von 16-Methyl-palminiumchlorid (8,9,16,17-Tetrahydro-corydaliniumchlorid aus 9-Desoxy-palmin mit Formalin: Die langsam goldgelb werdende Lösung von 1 g 9-Desoxy-palmin in 50 cm³ 20%iger Essigsäure und 10 cm³ Formaldehyd (40%ig) wurde auf dem Wasserbade 30 Minuten lang erhitzt. Mit Ammoniak waren nach dieser Zeit keine tertiären Bestandteile mehr ausfällbar.

Die auf 30 cm³ eingeeengte und mit 10 cm³ konz. Salzsäure versetzte Lösung schied schöne gelbe, in Wasser und Methanol sehr gut lösliche Kristalle aus. Ausbeute 1 g = 91% d. Th., Schmp. 155°. Ihre wäßrige Lösung ergab mit Kaliumjodid versetzt 16-Methyl-palminiumjodid (Tetrahydro-corydaliniumjodid) vom Schmp. 229—230°.

$C_{22}H_{24}O_4NJ$ (493,3)	Ber.: C 53,56	H 4,90
	Gef.: C 53,22	H 4,88

c) r-Corydalin: 0,4 g 16-Methyl-palminiumchlorid wurden in 50 cm³ Methanol gelöst und mit 0,2 g Natriumborant versetzt. Nach ca. 2 Minuten war die Lösung fast farblos und ergab, eingeeengt, rhombenähnliche weiße Kristalle vom Schmp. 134—136°, Ausbeute 0,32 g. (= 82% d. Th.). Mischschmp. mit Corydalin 135—136°

$C_{22}H_{27}O_4N$ (369,4)	Ber.: C 71,52	H 7,37
	Gef.: C 71,49	H 7,25

d) 16,17-Dihydro-desoxy-palmin: Die Reduktion aus Palmininsalzen erfolgte mit Natriumborant in gleicher Weise und mit gleich guter Ausbeute wie bei der Darstellung des r-Corydalins. Schmp. 150°.

Bei Wiederholung der Synthese des r-Corydalins erhielt *W. Wiegrebé****) gleich gute Ausbeuten in den einzelnen Stufen. Er ging nicht nur von einem Palminiumjodid aus, das aus der Colombowurzel direkt isoliert worden war, sondern auch von einem Palmininsalz, das aus der Methylierung der Phenolbasen Jatrorrhizin und Columbamin²³⁾ resultierte. In beiden Fällen ergab sich neben dem bekannten Palminiumjodid vom Schmp. 238 bis 240° ein Palminiumjodid vom Schmp. 224°, das abtrennbar war und das gleiche 16,17-Dihydro-desoxy-palmin lieferte wie das höher schmelzende Jodid. —

Reduziert wurde einerseits mit Zink und Säure, andererseits mit Natriumborant in der oben beschriebenen Weise. —

Beide Jodide ergaben das gleiche UV- und UR-Spektrum. Beide Jodide waren völlig frei von Phenolbasen (Prüfung mit Alkalilauge) und anderen Palmininsalzen.

²²⁾ *K. Feist* und *W. Awe*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 269/41, 674 (1931).

Der früher für 9-Desoxy-palmin angegebene Schmp. von 181° konnte nicht erreicht werden, auch bei einer Wiederholung der seinerzeitigen Versuche nicht. Jedoch ist das 9-Desoxy-palmin vom Schmp. 160—166° rein. Auch bei dem analogen 9-Desoxy-berberin beobachteten wir wiederholt tiefere Schmelzpunkte als in der Literatur angegeben, obwohl die Elementaranalyse die Reinheit der Substanz bewies.

²³⁾ s. Angaben Anm. 13 d. Arbeit, sowie *E. Späth* und *K. Böhm*, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 2993 (1922).